

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2003 年 3 月 27 日 (27.03.2003)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 03/024933 A1

- (51) 国際特許分類⁷: C07D 213/75, 213/81, 213/55, A61K 31/44, 31/4409, A61P 29/00, 43/00
- (74) 代理人: 中村 静男 (NAKAMURA, Shizuo); 〒110-0016 東京都台東区台東2丁目24番10号エスティビル3階 Tokyo (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP02/08921
- (22) 国際出願日: 2002 年 9 月 3 日 (03.09.2002)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2001-276371 2001 年 9 月 12 日 (12.09.2001) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 科研製薬株式会社 (KAKEN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒113-8650 東京都文京区本駒込二丁目28番8号 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- 2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: 2-PHENYL-3-HETEROARYLPROPIONIC ACID DERIVATIVE OR SALT THEREOF AND MEDICINE CONTAINING THE SAME

(54) 発明の名称: 2-フェニル-3-ヘテロアリールプロピオン酸誘導体またはその塩、それを用いた医薬

(57) Abstract: A 2-phenyl-3-heteroarylpropionic acid derivative or a salt thereof; a medicine containing the derivative or salt as an active ingredient; and a VLA-4 and/or LPAM-1 antagonist.

(57) 要約:

本発明は 2-フェニル-3-ヘテロアリールプロピオン酸誘導体またはその塩、並びにそれを有効成分として含有する医薬および VLA-4 および/または LPAM-1 アンタゴニストに関するものである。

明 細 書

2-フェニル-3-ヘテロアリールプロピオン酸誘導体またはその塩、
それを用いた医薬

5

技術分野

本発明は新規な2-フェニル-3-ヘテロアリールプロピオン酸誘導体またはその塩、ならびにそれらを有効成分として含有する医薬および細胞接着阻害剤に関する。

10 背景技術

接着現象は、細胞の活性化、移動、増殖、分化などの細胞間相互作用によってもたらされる複雑な生命現象に不可欠である。そして、このような細胞-細胞または細胞-細胞外マトリックスの相互作用には、インテグリン、免疫グロブリン、セレクチン、カドヘリンなどに分類される細胞接着分子が関与している。インテグリンは $\alpha\beta$ -ヘテロダイマー構造を有し、16種の α 鎖および8種の β 鎖からなる。その一つであるインテグリンVLA-4 ($\alpha 4\beta 1$) は、リンパ球、好酸球、好塩基球、単球に発現し、VCAM-1とフィブロネクチンがリガンドである。すなわち、VLA-4はVCAM-1およびフィブロネクチンを介した細胞-細胞相互作用および細胞-細胞外マトリックス相互作用において重要な役割を果たしている。また、インテグリンLPAM-1 ($\alpha 4\beta 7$) は、リンパ球、好酸球、好塩基球、単球に発現し、VCAM-1、フィブロネクチンとMa d CAM-1がリガンドである。ところで、白血球が炎症組織で機能するためには、血液中を循環している白血球が血管内皮細胞をくぐり抜けて炎症部位へと浸潤しなければならない。VLA-4およびLPAM-1とVCAM-1あるいはMa d CAM-1との結合は、白血球と血管内皮との強い接着をもたらす最も重要な機構の一つである。Tリンパ球、Bリンパ球、単球および好酸球などの炎症性細胞はVLA-4およびLPAM-1を発現し、これらの細胞の炎症病巣への浸潤にVLA-4およびLPAM-1は強く関与している。そして、接着分子は、細

胞間相互作用を介する細胞の活性化にも重要な役割を果たし、VLA-4/VCAM-1機構が好酸球を活性化させ脱顆粒を引き起こすこと、また、VLA-4を介するシグナルが、リンパ球の抗原特異的な増殖活性化にも関与することが明らかにされている。

- 5 炎症などにおけるVLA-4およびLPAM-1の役割を解明するために、モノクローナル抗体によるこれら分子間の結合の阻害が試みられてきた。例えば、抗 $\alpha 4$ モノクローナル抗体は、ヒト臍帯静脈血管内皮細胞（HUVEC）およびVCAM-1遺伝子導入COS細胞へのVLA-4発現性Ramos細胞の接着を阻害する。そして、いくつかの動物モデルで、抗体により治療または予防両方
- 10 で効果が示された。例えば、ラットアジュバント関節炎モデル（Barbadillo et al., Arthr Rheuma., 1993, 36, 95）、接触性過敏症、遅延型過敏症モデル（Ferguson and Kupper, J. Immunol., 1993, 150, 1172; Chisholm et al., Eur. J. Immunol., 1993, 23, 68
- 15 2）で有意な効果が示された。また、実験的自己免疫脳脊髄炎（Yednock, Nature, 1992, 356, 63）、喘息モデル（Abraham et al., J. Clin. Invest., 1993, 93, 776）、炎症性腸疾患（IBD）モデル（Podolsky et al., J. Clin. Invest., 1993, 92, 372）でも抗体の作用が評価された。
- 20 さらに、VLA-4による細胞接着が、リウマチ性関節炎、腎炎、糖尿病、全身性エリテマトーデス、遅発性タイプのアレルギー、多発性硬化症、動脈硬化、臓器移植および種々の悪性腫瘍において役割を果たすことが示された。

- したがって、適当なアンタゴニストによるVLA-4（ $\alpha 4 \beta 1$ ）および／またはLPAM-1（ $\alpha 4 \beta 7$ ）インテグリンの遮断は、炎症疾患をはじめとする上
- 25 記の種々疾患の治療に関して有効である。

VLA-4および／またはLPAM-1アンタゴニストとして既に低分子化合物が提示されている。それらは、特許公報WO96/22966、WO98/53817、WO01/14328、WO99/06431、WO99/0643

2、WO99/06436、WO99/10312、WO99/48879、W
 O00/18759、W000/20396、WO99/36393、WO99
 /52898、WO99/62901、W000/67746、W002/08
 206に記載されている。これらに記載されている化合物は、ウレア構造または
 5 フェニルアラニン構造等を有するものであり、本発明の2-フェニル-3-ヘテ
 ロアリールプロピオン酸構造を有するものではなく、また、いずれの化合物も、
 経口投与におけるバイオアベイラビリティの欠如、生体内での容易な分解性な
 どの問題点が残されている。それ故に、治療および予防の使用に好ましい性質を
 有するVLA-4および/またはLPAM-1のアンタゴニスト作用を示す化合
 10 物が必要となる。

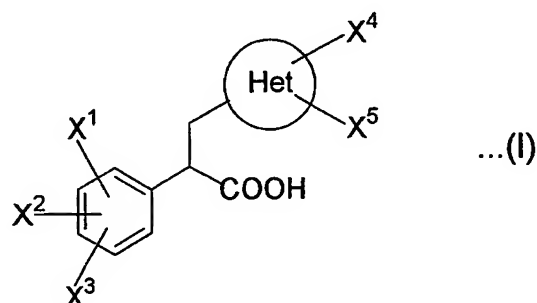
発明の開示

本発明は、このようなVLA-4およびLPAM-1を介する疾患の治療およ
 び予防に鑑みなされたものであって、経口吸収性および生体内での動態に優れた
 VLA-4および/またはLPAM-1アンタゴニスト作用を示す化合物である
 15 新規な2-フェニル-3-ヘテロアリールプロピオン酸誘導体またはその塩を提
 供することを課題とする。また本発明は、VLA-4および/またはLPAM-
 1を介する疾患の治療および予防に有用なVLA-4および/またはLPAM-
 1アンタゴニスト、ならびに医薬を提供することを課題とする。

本発明者らは、これらの課題を解決するため鋭意研究を行った結果、2-フェ
 20 ニル-3-ヘテロアリールプロピオン酸誘導体が優れた $\alpha 4$ インテグリンに対す
 る阻害作用を有することを見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、

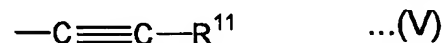
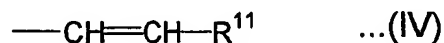
(1) 一般式(I)



- [式中、Het は芳香族ヘテロ環を示し、 $X^1 \sim X^5$ は、それぞれ独立して水素原子、有機基を有しない置換基、ベンゼン環または芳香族ヘテロ環に直接に結合するか、あるいは酸素原子、硫黄原子、オキシカルボニル基、カルボニル基、カルボニルオキシ基、スルホニル基またはスルフィニル基を介して結合する炭化水素基若しくはヘテロアリール基、 $-NR^1R^2$ 、 $-N(R^1)COR^2$ 、 $-N(R^1)SO_2R^2$ 、 $-N(R^1)CONR^2R^3$ 、 $-OCONR^1R^2$ または $-CONR^1R^2$ (R^1 、 R^2 および R^3 は、それぞれ独立して、水素原子または末端に結合手をもつ酸素原子を有していてもよい炭化水素基若しくはヘテロアリール基を示し、 R^1 と R^2 、 R^2 と R^3 はたがいに結合して、ヘテロ原子、二重結合または置換基を有していてもよい環を形成することができる。)を示す。 X^1 、 X^2 および X^3 のうちの2つが隣接する炭素原子に結合している場合は、その2つがたがいに結合してベンゼン環またはメチレンジオキシ基を形成していてもよい。]

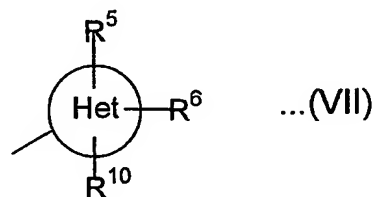
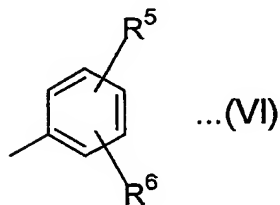
で表されることを特徴とする2-フェニル-3-ヘテロアリールプロピオン酸誘導体またはその塩、

- (2) 一般式 (I) において、 X^4 および X^5 のうちの少なくとも一方が、一般式 (II) ~ (V)



20

[式中、 R^4 は水素原子または炭素数1~15のアルキル基を示し、 R^{11} は一般式 (VI) または一般式 (VII)



(ただし、 R^6 および R^6 は、それぞれ独立して水素原子、有機基を有しない置換基、ベンゼン環または芳香族ヘテロ環に直接に結合するか、あるいは酸素原子、硫黄原子、オキシカルボニル基、カルボニル基、カルボニルオキシ基、スルホニル基またはスルフィニル基を介して結合する炭化水素基若しくはヘテロアリール基、
 5 基、 $-NR^7R^8$ 、 $-N(R^7)COR^8$ 、 $-N(R^7)SO_2R^8$ 、 $-N(R^7)CONR^8R^9$ または $-CONR^7R^8$ (R^7 、 R^8 および R^9 は、それぞれ独立して、水素原子または末端に結合手をもつ酸素原子を有していてもよい炭化水素基若しくはヘテロアリール基を示し、 R^7 と R^8 、 R^8 と R^9 はたがいに結合して、ヘテロ原子、二重結合または置換基を有していてもよい環を形成することができる。)を示し、Hetは芳香族ヘテロ環、 R^{10} は水素原子または炭素数1～15のアルキル基である。)で表される基を示す。]

のいずれかで表される基である上記(1)項に記載の2-フェニル-3-ヘテロアリールプロピオン酸誘導体またはその塩、

(3) 一般式(I)において、 X^1 、 X^2 および X^3 のうちの少なくとも1つが、
 15 $-NR^1R^2$ 、 $-N(R^1)COR^2$ 、 $-N(R^1)SO_2R^2$ 、 $-N(R^1)CONR^2R^3$ 、アルキル基、アルコキシ基、アリール基、ヘテロアリール基、アルコキシカルボニル基、ハロゲン原子、シアノ基またはアルキルチオ基で表される基である上記(1)または(2)項に記載の2-フェニル-3-ヘテロアリールプロピオン酸誘導体またはその塩、

(4) X^1 、 X^2 および X^3 のうちの少なくとも1つが3位に置換した $-N(R^1)COR^2$ である上記(3)に記載の2-フェニル-3-ヘテロアリールプロピオン酸誘導体またはその塩、

(5) 上記(1)ないし(4)項のいずれか1項に記載の2-フェニル-3-ヘテロアリールプロピオン酸誘導体またはその塩を有効成分として含有することを
 25 特徴とする医薬、

(6) 上記(1)ないし(4)項のいずれか1項に記載の2-フェニル-3-ヘテロアリールプロピオン酸誘導体またはその塩を有効成分として含有することを特徴とする細胞接着過程が病態に関与する炎症性疾患の治療薬または予防薬、

(7) 上記(1)ないし(4)項のいずれか1項に記載の2-フェニル-3-ヘテロアリールプロピオン酸誘導体またはその塩を有効成分として含有することを特徴とする α 4インテグリンに起因する細胞接着過程が病態に關与する炎症性疾患の治療薬または予防薬、

- 5 (8) 上記(1)ないし(4)項のいずれか1項に記載の2-フェニル-3-ヘテロアリールプロピオン酸誘導体またはその塩を有効成分として含有する医薬を投与することを特徴とする細胞接着過程が病態に關与する炎症性疾患の治療または予防方法、

- 10 (9) 上記(1)ないし(4)項のいずれか1項に記載の2-フェニル-3-ヘテロアリールプロピオン酸誘導体またはその塩を有効成分として含有する医薬を投与することを特徴とする α 4インテグリンに起因する細胞接着過程が病態に關与する炎症性疾患の治療または予防方法、

- 15 (10) 上記(1)ないし(4)項のいずれか1項に記載の2-フェニル-3-ヘテロアリールプロピオン酸誘導体またはその塩を有効成分として含有することを特徴とする細胞接着阻害剤、

(11) 上記(1)ないし(4)項のいずれか1項に記載の2-フェニル-3-ヘテロアリールプロピオン酸誘導体またはその塩を有効成分として含有することを特徴とする α 4インテグリン阻害剤、

- 20 (12) 上記(1)ないし(4)項のいずれか1項に記載の2-フェニル-3-ヘテロアリールプロピオン酸誘導体またはその塩を有効成分として含有することを特徴とするVLA-4アンタゴニスト、および

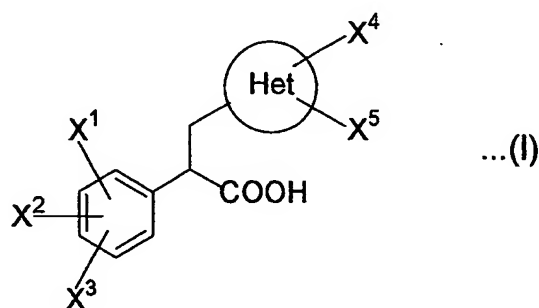
- (13) 上記(1)ないし(4)項のいずれか1項に記載の2-フェニル-3-ヘテロアリールプロピオン酸誘導体またはその塩を有効成分として含有することを特徴とするLPAM-1アンタゴニスト、
25 を提供するものである。

発明を実施するための最良の形態

なお、本明細書において、炭素数の範囲については、各基が無置換である場合の炭素数の範囲を示すものとし、置換基部分の炭素数は含まないものとする(例

例えば、アリール基で置換されたアルキル基（アリールアルキル基）については、アリールアルキル基を構成しているアルキル部分の炭素数のみの範囲を示し、アリール部分の炭素数は含まないものとする）。

本発明の2-フェニル-3-ヘテロアリールプロピオン酸誘導体またはその塩
5 は、一般式（I）



で表される構造を有する化合物またはその塩である。

前記一般式（I）において、Hetは芳香族ヘテロ環を示し、 $X^1 \sim X^5$ は、それぞれ独立して水素原子、有機基を有しない置換基、ベンゼン環または芳香族ヘ
10 テロ環に直接に結合するか、あるいは酸素原子、硫黄原子、オキシカルボニル基、カルボニル基、カルボニルオキシ基、スルホニル基またはスルフィニル基を介して結合する炭化水素基若しくはヘテロアリール基、 $-NR^1R^2$ 、 $-N(R^1)COR^2$ 、 $-N(R^1)SO_2R^2$ 、 $-N(R^1)CONR^2R^3$ 、 $-OCONR^1R^2$ または
は $-CONR^1R^2$ を示す。

15 前記Hetで示される芳香族ヘテロ環としては、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選択される1～3種のヘテロ原子を含む芳香族ヘテロ環を挙げることができる。ここで、前記芳香族ヘテロ環には、無置換の芳香族ヘテロ環および置換基を有する芳香族ヘテロ環の双方が含まれ、さらに2以上の環が縮合した構造のものも含まれる（本明細書において「芳香族ヘテロ環」という場合は、特に断
20 らない限りこの意味で用いるものとする）。その具体例としては、フラン、チオフェン、ピロール、オキサゾール、チアゾール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピリミジン、インドール、ベンゾフラン、チアナフテン、プリン等のヘテロ環が挙げられる。

前記有機基を有しない置換基としては、例えばハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、水酸基およびカルボキシル基を挙げることができる。ここで、ハロゲン原子の具体例としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子が挙げられる。

- 5 前記ベンゼン環または芳香族ヘテロ環に直接に結合するか、あるいは酸素原子、硫黄原子、オキシカルボニル基、カルボニル基、カルボニルオキシ基、スルホニル基またはスルフィニル基を介して結合する炭化水素基若しくはヘテロアリール基としては、例えば、炭素数1～15のアルキル基、炭素数2～15のアルケニル基、炭素数2～15のアルキニル基、炭素数6～10のアリール基、ヘテロアリール基、炭素数1～15のアルコキシ基、炭素数6～10のアリールオキシ基、ヘテロアリールオキシ基、炭素数2～16のアルコキシカルボニル基、炭素数7～11のアリールオキシカルボニル基、ヘテロアリールオキシカルボニル基、炭素数2～16のアルキルカルボニル基、炭素数7～11のアリールカルボニル基、ヘテロアリールカルボニル基、炭素数2～16のアルキルカルボニロキシ基、炭素数7～11のアリールカルボニロキシ基、ヘテロアリールカルボニロキシ基、炭素数1～15のアルキルチオ基、炭素数6～10のアリールチオ基、ヘテロアリールチオ基、炭素数1～15のアルキルスルホニル基、炭素数6～10のアリールスルホニル基、ヘテロアリールスルホニル基、炭素数1～15のアルキルスルフィニル基、炭素数6～10のアリールスルフィニル基、ヘテロアリールスルフィニル基を挙げることができる。
- 10
15
20

- 前記炭素数1～15のアルキル基には、無置換のアルキル基および置換基を有するアルキル基の双方が含まれ、また、アルキル鎖は直鎖状であっても分岐状であってもよく、また1以上の環状構造を有する炭素数3～15のシクロアルキル基であってもよい（本明細書において「アルキル基」という場合は、特に断らない限りこの意味で用いる）。炭素数1～15の無置換のアルキル基の具体例としては、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*tert*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*n*-ペンチル基、*tert*-アミル基、3-メチルブチル基、ネオペンチル基、*n*-ヘキシル基、*n*-
- 25

デシル基などの直鎖または分枝状のアルキル基が挙げられる。また、炭素数3～15のシクロアルキル基の具体例としては、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基などが挙げられる。

- 5 前記アルキル基が置換基を有する場合、該置換基としては、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、水酸基、カルボキシル基、炭素数6～10のアリール基、ヘテロアリール基、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-SOR$ 、 $-SO_2R$ および $-NRR'$ 等が挙げられる（本明細書においてアルキル基を含む置換基（例えばアルコキシ基、アルキルチオ基）のアルキル基部分の置換基についても、特に断らない限り同様の置換基が挙げられる）。ここで、 R および R' はそれぞれ独立して水素原子、炭素数1～10のアルキル基、炭素数2～10のアルケニル基、炭素数6～10のアリール基またはヘテロアリール基を表す。前記アルキル基がハロゲン原子で置換されたハロゲン化アルキル基である場合、ハロゲン化アルキル基としては炭素数1～15のものが挙げられ、その具体例としては、トリクロロメチル基、トリフルオロメチル基、1-クロロエチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基などが挙げられる。前記アルキル基がアリール基で置換されたアルキル基である場合、前記アリール基としては炭素数6～10の無置換または1～3置換された単環または2環性のアリール基が挙げられ、その具体例としては、ベンジル基、2-フェネチル基、1-フェネチル基、1-フェニルプロピル基、1-ナフチルメチル基、2-ナフチルメチル基などを挙げることができる。前記アリールアルキル基のアリール部分がさらに置換されていてもよく、該置換基としては、炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～7のアルコキシル基、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、水酸基、カルボキシル基、炭素数6～10のアリール基、炭素数6～10のアリールオキシ基等が挙げられる。
- 15
- 20
- 25 前記アルキル基がヘテロアリール基で置換されたヘテロアリールアルキル基である場合、その具体例としては、2-ピリジルメチル基、3-フリルメチル基、2-(2-チエニル)エチル基などが挙げられる。前記アルキル基がアルコキシ基で置換されたアルコキシアルキル基である場合、アルコキシ基としては、炭素

数 1～10 のアルコキシ基が挙げられ、その具体例としては、メトキシメチル基、エトキシメチル基、イソプロポキシメチル基、2-メトキシエチル基、1-メトキシイソプロピル基などが挙げられる。

また、前記置換基を有するアルキル基には、 $-(CH_2)_n-NRR'$ 、 $-(CH_2)_n-OR$ 、 $-(CH_2)_n-SR$ 、 $-(CH_2)_n-SOR$ および $-(CH_2)_n-SO_2R$ で表されるアルキル基が含まれる。n は 1～3 のいずれかの整数を表し、R および R' については、前述と同義であり、その具体例についても同様である。

前記炭素数 2～15 のアルケニル基には、無置換のアルケニル基および置換基を有するアルケニル基の双方が含まれ、アルケニル鎖は直鎖状であっても分岐状であってもよく、また 1 以上の環状構造を有するシクロアルケニル基であってもよい（本明細書において「アルケニル基」という場合は、特に断らない限りこの意味で用いる）。前記アルケニル基が置換基を有する場合、該置換基としては、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、水酸基、カルボキシ基、炭素数 6～10 のアリール基、ヘテロアリール基、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-SOR$ 、 $-SO_2R$ および $-NRR'$ 等が挙げられる。ここで、R および R' は前述の定義の通りである。前記アルケニル基の具体例としては、ビニル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、2-メチル-1-プロペニル基、1,2-ジメチルプロペニル基などが挙げられる。また、前記アルケニル基がアリール基で置換されたアリールアルケニル基である場合、前記アリールアルケニル基を構成しているアリール基については、前述のアリール基と同義であり、その具体例としては 2-フェニルビニル基などが挙げられる。前記アリールアルケニル基のアリール部分はさらに置換されていてもよく、該置換基としては、炭素数 1～6 のアルキル基、炭素数 1～7 のアルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、水酸基、カルボキシ基、炭素数 6～10 のアリール基、炭素数 6～10 のアリールオキシ基等が挙げられる。

前記炭素数 2～15 のアルキニル基には、無置換のアルキニル基および置換基を有するアルキニル基の双方が含まれ、アルキニル鎖は直鎖状であっても分岐状

であってもよい（本明細書において「アルキニル基」という場合は、特に断らない限りこの意味で用いる）。前記アルキニル基が置換基を有する場合、該置換基としては、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、水酸基、カルボキシ基、炭素数6～10のアリール基、ヘテロアリール基、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-SOR$ 、 $-SO_2R$ および $-NRR'$ 等が挙げられる。ここで、 R および R' は前述の定義の通りである。前記アルキニル基の具体例としては、ヘキシニル基、フェニルエチニル基、ピリジリエチニル基などが挙げられる。また、前記アルキニル基がアリール基で置換されたアリールアルキニル基である場合、前記アリールアルキニル基を構成しているアリール基については、前述のアリール基と同義である。前記アリールアルキニル基のアリール基部分はさらに置換されていてもよく、該置換基としては、炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～7のアルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、水酸基、炭素数6～10のアリール基、炭素数6～10のアリールオキシ基等が挙げられる。

前記炭素数6～10のアリール基には、無置換のアリール基および置換基を有するアリール基の双方が含まれる（本明細書において「アリール基」という場合は、特に断らない限りこの意味で用いる）。炭素数6～10の無置換のアリール基の具体例としては、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基などが挙げられる。

前記アリール基が置換基を有する場合、該置換基としては、炭素数1～10のアルキル基、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、水酸基、カルボキシ基、炭素数6～10のアリール基、ヘテロアリール基、 $-OR$ 、 $-NRR'$ 、 $-SR$ 、 $-SOR$ および $-SO_2R$ 等（本明細書においてアリール基を含む置換基（例えばアリールオキシ基、アリールチオ基）のアリール基部分の置換基についても、特に断らない限り同様の置換基が挙げられる）。 R および R' については、前述と同義であり、その具体例についても同様である。置換基を有するアリール基としては、 o -トリル基、2, 6-ジメトキシフェニル基、3-クロロフェニル基、2-シアノフェニル基、ビフェニル基等が挙げられる。

前記ヘテロアリール基とは、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる

- 少なくとも1～3種のヘテロ原子を1以上含む芳香族ヘテロ環からなる基をいい、前記ヘテロアリール基には、無置換のヘテロアリール基および置換基を有するヘテロアリール基の双方が含まれる（本明細書において「ヘテロアリール基」という場合は、特に断らない限りこの意味で用いる）。前記ヘテロアリール基が
- 5 置換基を有する場合、該置換基としては、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、水酸基、カルボキシル基、前述のアルキル基、前述のアリール基、 $-OR$ 、 $-NR$ 、 $-NR'$ 、 $-SR$ 、 $-SOR$ および $-SO_2R$ 等（本明細書においてヘテロアリール基を含む置換基（例えばヘテロアリールオキシ基、ヘテロアリールチオ基）のヘテロアリール基部分の置換基についても、特に断らない限り同様の置換基が挙げられる）。 R および R' については、前述と同義であり、その具体例についても同様である。前記ヘテロアリール基の具体例としては、フリル基、チエニル基、イミダゾリル基、チアゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、ピリジル基、ピラジル基、インドリル基、テトラゾリル基、キノリル基などが挙げられる。
- 15 前記炭素数1～15のアルコキシ基には、無置換のアルコキシ基および置換基を有するアルコキシ基の双方が含まれ、アルコキシ基を構成しているアルキル基については、前述のアルキル基と同義であり（本明細書において「アルコキシ基」という場合は、特に断らない限りこの意味で用いる）、アルキル基部分の置換基およびその具体例についても同様である。炭素数1～15の無置換のアルコ
- 20 キシ基の具体例としては、メトキシ基、エトキシ基、 n -プロポキシ基、イソプロポキシ基、 n -ブトキシ基、イソブトキシ基、 $tert$ -ブトキシ基、 sec -ブトキシ基、 n -ペンチルオキシ基、 $tert$ -アミルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、 n -ヘキシルオキシ基等が挙げられる。
- 前記アルコキシ基が、アルコキシ基で置換されたアルコキシアルコキシ基である場合、その具体例としては、メトキシメトキシ基、メトキシエトキシメトキシ基等が挙げられる。前記アルコキシ基が、アリール基で置換されたアリールアルコキシ基である場合、置換基である前記アリール基としては炭素数6～10のものが挙げられ、前記アリールアルコキシ基の具体例としては、ベンジルオキシ
- 25

基、1-ナフチルメトキシ基、2-ナフチルメトキシ基、1-フェニルエトキシ基、4-メトキシベンジルオキシ基、2-フェニルエトキシ基、3-フェニルプロポキシ基などが挙げられる。前記アルコキシ基が、ヘテロアリール基で置換されたヘテロアリールアルコキシ基である場合、その具体例としては、2-ピリジ
5 ルメトキシ基、(3, 5-ジクロロピリド-4-イル)メトキシ基、2-(インドール-1-イル)エトキシ基などが挙げられる。

前記炭素数6~10のアリールオキシ基には、無置換のアリールオキシ基および置換基を有するアリールオキシ基の双方が含まれ、アリールオキシ基を構成しているアリール基については、前述のアリール基と同義であり（本明細書において「アリールオキシ基」という場合は、特に断らない限りこの意味で用いる）、
10 アリール基部分の置換基およびその具体例についても同様である。炭素数6~10の無置換のアリールオキシ基の具体例としては、フェノキシ基、ナフトキシ基などが挙げられる。置換基を有する前記アリールオキシ基の具体例としては、2-クロロフェノキシ基などが挙げられる。

15 前記ヘテロアリールオキシ基には、無置換のヘテロアリールオキシ基および置換基を有するヘテロアリールオキシ基の双方が含まれ、ヘテロアリールオキシ基を構成しているヘテロアリール基については、前述のヘテロアリール基と同義であり（本明細書において「ヘテロアリールオキシ基」という場合は、特に断らない限りこの意味で用いる）、ヘテロアリール基部分の置換基およびその具体例に
20 ついても同様である。前記ヘテロアリールオキシ基の具体例としては、4-ピリジロキシ基、2-ピリミジロキシ基などが挙げられる。

前記炭素数2~16のアルコキシカルボニル基には、無置換のアルコキシカルボニル基および置換基を有するアルコキシカルボニル基の双方が含まれ、アルコキシカルボニル基を構成しているアルキル基については、前述のアルキル基と同
25 義であり（本明細書において「アルコキシカルボニル基」という場合は、特に断らない限りこの意味で用いる）、アルキル基部分の置換基およびその具体例についても同様である。前記アルコキシカルボニル基の具体例としては、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、n-プロポキシカルボニル基、イソプロポ

キシカルボニル基、*n*-ブトキシカルボニル基、*sec*-ブトキシカルボニル基、*tert*-ブトキシカルボニル基などが挙げられる。

前記炭素数7～11のアリールオキシカルボニル基には、無置換のアリールオキシカルボニル基および置換基を有するアリールオキシカルボニル基の双方が含まれ、アリールオキシカルボニル基を構成しているアリール基については、前述
5 のアリール基と同義であり（本明細書において「アリールオキシカルボニル基」という場合は、特に断らない限りこの意味で用いる）、アリール基部分の置換基およびその具体例についても同様である。前記アリールオキシカルボニル基の具体例としては、フェノキシカルボニル基、ナフトキシカルボニル基等が挙げられ
10 る。

前記ヘテロアリールオキシカルボニル基には、無置換のヘテロアリールオキシカルボニル基および置換基を有するヘテロアリールオキシカルボニル基の双方が含まれ、ヘテロアリールオキシカルボニル基を構成しているヘテロアリール基については、前述のヘテロアリール基と同義であり（本明細書において「ヘテロア
15 リールオキシカルボニル基」という場合は、特に断らない限りこの意味で用いる）、ヘテロアリール基部分の置換基およびその具体例についても同様である。前記ヘテロアリールオキシカルボニル基の具体例としては、4-ピリジロキシカルボニル基等が挙げられる。

前記炭素数2～16のアルキルカルボニル基には、無置換のアルキルカルボニル基および置換基を有するアルキルカルボニル基の双方が含まれ、アルキルカルボニル基を構成しているアルキル基については、前述のアルキル基と同義であり（本明細書において「アルキルカルボニル基」という場合は、特に断らない限りこの意味で用いる）、アルキル基部分の置換基およびその具体例についても同様である。前記アルキルカルボニル基の具体例としては、アセチル基、プロピオニ
20 ル基、*n*-ブタノイル基、イソブタノイル基などが挙げられる。

前記炭素数7～11のアリールカルボニル基には、無置換のアリールカルボニル基および置換基を有するアリールカルボニル基が含まれ、アリールカルボニル基を構成しているアリール基については、前述のアリール基と同義であり本明細

書において「アリールカルボニル基」という場合は、特に断らない限りこの意味で用いる）、アリール基部分の置換基およびその具体例についても同様である。前記アリールカルボニル基の具体例としては、3-クロロベンゾイル基などが挙げられる。

- 5 前記ヘテロアリールカルボニル基には、無置換のヘテロアリールカルボニル基および置換基を有するヘテロアリールカルボニル基が含まれ、ヘテロアリールカルボニル基を構成しているヘテロアリール基については、前述のヘテロアリール基と同義であり（本明細書において「ヘテロアリールカルボニル基」という場合は、特に断らない限りこの意味で用いる）、ヘテロアリール基部分の置換基およびその具体例についても同様である。前記ヘテロアリールカルボニル基の具体例としては、2-チオフェンカルボニル基などが挙げられる。

- 10 前記炭素数2～16のアルキルカルボニロキシ基には、無置換のアルキルカルボニロキシ基および置換基を有するアルキルカルボニロキシ基の双方が含まれ、アルキルカルボニロキシ基を構成しているアルキル基については、前述のアルキル基と同義であり（本明細書において「アルキルカルボニロキシ基」という場合は、特に断らない限りこの意味で用いる）、アルキル基部分の置換基およびその具体例についても同様である。前記アルキルカルボニロキシ基の具体例としては、アセトキシ基などが挙げられる。

- 15 前記炭素数7～11のアリールカルボニロキシ基には、無置換のアリールカルボニロキシ基および置換基を有するアリールカルボニロキシ基の双方が含まれ、アリールカルボニロキシ基を構成しているアリール基について、前述のアリール基と同義であり（本明細書において「アリールカルボニロキシ基」という場合は、特に断らない限りこの意味で用いるものとする）、アリール基部分の置換基およびその具体例についても同様である。前記アリールカルボニロキシ基の具体例としては、ベンゾイルオキシ基などが挙げられる。

20 前記ヘテロアリールカルボニロキシ基には、無置換のヘテロアリールカルボニロキシ基および置換基を有するヘテロアリールカルボニロキシ基の双方が含まれ、ヘテロアリールカルボニロキシ基を構成しているヘテロアリール基につい

て、前述のヘテロアリール基と同義であり（本明細書において「ヘテロアリールカルボニロキシ基」という場合は、特に断らない限りこの意味で用いるものとする）、ヘテロアリール基部分の置換基およびその具体例についても同様である。

前記ヘテロアリールカルボニロキシ基の具体例としては、3-ピリジンカルボニロキシ基等が挙げられる。

5 前記炭素数1～15のアルキルチオ基には、無置換のアルキルチオ基および置換基を有するアルキルチオ基の双方が含まれ、アルキルチオ基を構成しているアルキル基については、前述のアルキル基と同義であり（本明細書において「アルキルチオ基」という場合は、特に断らない限りこの意味で用いるものとする）、

10 アルキル基部分の置換基およびその具体例についても同様である。前記アルキルチオ基の具体例としては、メチルチオ基、エチルチオ基、n-プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、n-ブチルチオ基、sec-ブチルチオ基、tert-ブチルチオ基などが挙げられる。

前記炭素数6～10のアリールチオ基には、無置換のアリールチオ基および置換基を有するアリールチオ基の双方が含まれ、アリールチオ基を構成しているアリール基については、前述のアリール基と同義であり（本明細書において「アリールチオ基」という場合は、特に断らない限りこの意味で用いるものとする）、

15 アリール基部分の置換基およびその具体例についても同様である。前記アリールチオ基の具体例としては、フェニルチオ基、トリルチオ基などが挙げられる。

20 前記ヘテロアリールチオ基には、無置換のヘテロアリールチオ基および置換基を有するヘテロアリールチオ基の双方が含まれ、ヘテロアリールチオ基を構成しているヘテロアリール基については、前述のヘテロアリール基と同義であり（本明細書において「ヘテロアリールチオ基」という場合は、特に断らない限りこの意味で用いる）、ヘテロアリール基部分の置換基およびその具体例についても同様である。前記ヘテロアリールチオ基の具体例としては、ビリジルチオ基、イミダゾリジルチオ基、チエニルチオ基などが挙げられる。

25

前記炭素数1～15のアルキルスルホニル基には、無置換のアルキルスルホニル基および置換基を有するアルキルスルホニル基の双方が含まれ、アルキルスル

ホニル基を構成しているアルキル基については、前述のアルキル基と同義であり（本明細書において「アルキルスルホニル基」という場合は、特に断らない限りこの意味で用いるものとする）、アルキル基部分の置換基およびその具体例についても同様である。前記アルキルスルホニル基の具体例としては、メタンスルホ
5 ニル基、エタンスルホニル基、*n*-プロピルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基、*n*-ブチルスルホニル基、*sec*-ブチルスルホニル基、*tert*-ブチルスルホニル基などが挙げられる。

前記炭素数6～10のアリールスルホニル基には、無置換のアリールスルホニル基および置換基を有するアリールスルホニル基の双方が含まれ、アリールスル
10 ホニル基を構成しているアリール基については、前述のアリール基と同義であり（本明細書において「アリールスルホニル基」という場合は、特に断らない限りこの意味で用いるものとする）、アリール基部分の置換基およびその具体例についても同様である。前記アリールスルホニル基の具体例としては、ベンゼンスルホニル基、フルオロベンゼンスルホニル基、トシル基などが挙げられる。

15 前記ヘテロアリールスルホニル基には、無置換のヘテロアリールスルホニル基および置換基を有するヘテロアリールスルホニル基の双方が含まれ、ヘテロアリールスルホニル基を構成しているヘテロアリール基については、前述のヘテロアリール基と同義であり（本明細書において「ヘテロアリールスルホニル基」という場合は、特に断らない限りこの意味で用いるものとする）、ヘテロアリール基
20 部分の置換基およびその具体例についても同様である。前記ヘテロアリールスルホニル基の具体例としては、2-ピリジルスルホニル基、2-チエニスルホニル基などが挙げられる。

前記炭素数1～15のアルキルスルフィニル基には、無置換のアルキルスルフィニル基および置換基を有するアルキルスルフィニル基の双方が含まれ、アルキ
25 ルスルフィニル基を構成しているアルキル基については、前述のアルキル基と同義であり（本明細書において「アルキルスルフィニル基」という場合は、特に断らない限りこの意味で用いる）、アルキル基部分の置換基およびその具体例についても同様である。前記アルキルスルフィニル基の具体例としては、メタンスル

フィニル基、エタンスルフィニル基、*n*-プロピルスルフィニル基、イソプロピルスルフィニル基、*n*-ブチルスルフィニル基、*sec*-ブチルスルフィニル基、*tert*-ブチルスルフィニル基などが挙げられる。

前記炭素数6～10のアリールスルフィニル基には、無置換のアリールスルフィニル基および置換基を有するアリールスルフィニル基の双方が含まれ、アリールスルフィニル基を構成しているアリール基については、前述のアリール基と同義であり（本明細書において「アリールスルフィニル基」という場合は、特に断らない限りこの意味で用いる）、アリール基部分の置換基およびその具体例についても同様である。前記アリールスルフィニル基の具体例としては、ベンゼンスルフィニル基などが挙げられる。

前記ヘテロアリールスルフィニル基には、無置換のヘテロアリールスルフィニル基および置換基を有するヘテロアリールスルフィニル基の双方が含まれ、ヘテロアリールスルフィニル基を構成しているヘテロアリール基については、前述のヘテロアリール基と同義であり（本明細書において「ヘテロアリールスルフィニル基」という場合は、特に断らない限りこの意味で用いる）、ヘテロアリール基部分の置換基およびその具体例についても同様である。前記ヘテロアリールスルフィニル基の具体例としては、2-ピリジルスルフィニル基、2-チエニルスルフィニル基等が挙げられる。

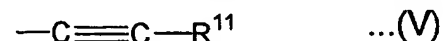
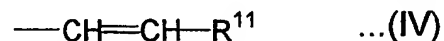
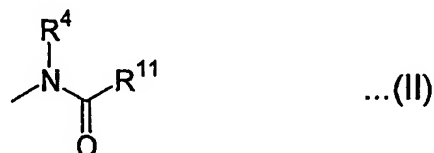
前記 $-NR^1R^2$ 、 $-N(R^1)COR^2$ 、 $-N(R^1)SO_2R^2$ 、 $-N(R^1)CONR^2R^3$ 、 $-OCONR^1R^2$ および $-CONR^1R^2$ における R^1 、 R^2 および R^3 は、それぞれ独立して、水素原子または末端に結合をもつ酸素原子を有していてもよい炭化水素基若しくはヘテロアリール基を示す。末端に結合手をもつ酸素原子を有していてもよい炭化水素基若しくはヘテロアリール基としては、例えば炭素数1～15のアルキル基、炭素数2～15のアルケニル基、炭素数1～15のアルコキシ基、炭素数6～10のアリール基、炭素数6～10のアリールオキシ基、ヘテロアリール基またはヘテロアリールオキシ基を挙げることができる。これらの基については、前述の定義の通りであり、具体例についても同様である。

また、 R^1 と R^2 、 R^2 と R^3 はたがいに結合して、ヘテロ原子、二重結合、置換

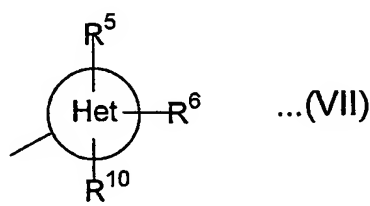
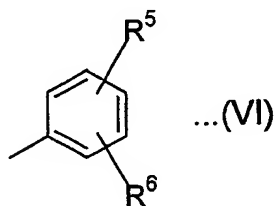
基を有していてもよい環を形成することができる。上記ヘテロ原子としては、酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1種を挙げることができる。形成される環としては、ラクタム、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、ヒダントイン等が挙げられる。また、形成される環が置換されている場合の置換基としては、前述の $X^1 \sim X^5$ がそれぞれ表す基が挙げられる。

また、 X^1 、 X^2 および X^3 のうちの2つが隣接する炭素原子に結合している場合は、その2つがたがいに結合してベンゼン環またはメチレンジオキシ基を形成することができる。

前記一般式 (I) で表される化合物としては、 X^4 および X^5 のうちの少なくとも一方が、一般式 (II) ~ (V)



[式中、 R^4 は水素原子または炭素数1~15のアルキル基を示し、 R^{11} は一般式 (VI) または一般式 (VII)



で表される基を示す。]

のいずれかで表される基である化合物を好ましく挙げることができる。

前記一般式 (VI) および (VII) において、 R^5 および R^6 は、それぞれ独立して水素原子、有機基を有しない置換基、ベンゼン環または芳香族ヘテロ環に直接に結合するか、あるいは酸素原子、硫黄原子、オキシカルボニル基、カルボニル基、カルボニルオキシ基、スルホニル基またはスルフィニル基を介して結合する

炭化水素基若しくはヘテロアリール基、 $-NR^7R^8$ 、 $-N(R^7)COR^8$ 、 $-N(R^7)SO_2R^8$ 、 $-N(R^7)CONR^8R^9$ または $-CONR^7R^8$ を示す。また、式中Hetは芳香族ヘテロ環、 R^{10} は水素原子または炭素数1～15のアルキル基を示す。

- 5 前記 R^5 および R^6 のうちの有機基を有しない置換基としては、例えば、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、水酸基およびカルボキシ基を挙げることができる。また、ベンゼン環または芳香族ヘテロ環に直接に結合するか、あるいは酸素原子、硫黄原子、オキシカルボニル基、カルボニル基、カルボニルオキシ基、スルホニル基またはスルフィニル基を介して結合する炭化水素基若しくはヘテロアリール基としては、例えば、炭素数1～15のアルキル基、炭素数2～15のアルケニル基、炭素数2～15のアルキニル基、炭素数6～10のアリール基、ヘテロアリール基、炭素数1～15のアルコキシ基、炭素数6～10のアリールオキシ基、ヘテロアリールオキシ基、炭素数2～16のアルコキシカルボニル基、炭素数7～11のアリールオキシカルボニル基、ヘテロアリールオキシカルボニル基、炭素数2～16のアルキルカルボニル基、炭素数7～11のアリールカルボニル基、ヘテロアリールカルボニル基、炭素数2～16のアルキルカルボニロキシ基、炭素数7～11のアリールカルボニロキシ基、ヘテロアリールカルボニロキシ基、炭素数1～15のアルキルチオ基、炭素数6～10のアリールチオ基、ヘテロアリールチオ基、炭素数1～15のアルキルスルホニル基、炭素数6～10のアリールスルホニル基、ヘテロアリールスルホニル基、炭素数1～15のアルキルスルフィニル基、炭素数6～10のアリールスルフィニル基、ヘテロアリールスルフィニル基を挙げることができる。
- 10
15
20

- R^4 、 R^5 、 R^6 および R^{10} がそれぞれ表すアルキル基については、前述の定義の通りであり、具体例についても同様である。 R^5 および R^6 がそれぞれ表すハロゲン原子、アリール基、アルコキシ基、アリールオキシ基、ヘテロアリールオキシ基、アルコキシカルボニル基、アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、ヘテロアリールカルボニル基、アルキルカルボニロキシ基、アリールカルボニロキシ基、ヘテロアリールカルボニロキシ基、アルキルチオ基、アリールチオ基、
- 25

ヘテロアリールチオ基、アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、ヘテロアリールスルホニル基、アルキルスルフィニル基、アリールスルフィニル基、ヘテロアリールスルフィニル基については、前述の定義の通りであり、その具体例についても同様である。

- 5 一方、前記 $-NR^7R^8$ 、 $-N(R^7)COR^8$ 、 $-N(R^7)SO_2R^8$ 、 $-N(R^7)CONR^8R^9$ および $-CONR^7R^8$ において、 R^7 、 R^8 および R^9 は、それぞれ独立して、水素原子または末端に結合手をもつ酸素原子を有していてもよい炭化水素基若しくはヘテロアリール基を示す。末端に結合手をもつ酸素原子を有していてもよい炭化水素基若しくはヘテロアリール基としては、例えば炭素数1～15のアルキル基、炭素数2～15のアルケニル基、炭素数1～15のアルコキシ基、炭素数6～10のアリール基、炭素数6～10のアリールオキシ基、ヘテロアリール基またはヘテロアリールオキシ基を挙げることができる。これらの基については、前述の定義の通りであり、具体例についても同様である。

- 15 また、 R^7 と R^8 、 R^8 と R^9 はたがいに結合して、ヘテロ原子、二重結合または置換基を有していてもよい環を形成することができる。この環についても、前述の R^1 と R^2 、 R^2 と R^3 の場合と同様である。

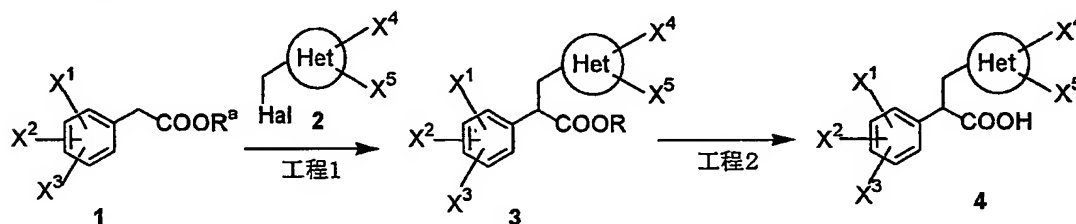
- さらに、前記一般式(I)で表される化合物としては、 X^1 、 X^2 および X^3 のうちの少なくとも1つが、 $-NR^1R^2$ 、 $-N(R^1)COR^2$ 、 $-N(R^1)SO_2R^2$ 、 $-N(R^1)CONR^2R^3$ 、アルキル基、アルコキシ基、アリール基、ヘテロアリール基、アルコキシカルボニル基、ハロゲン原子、シアノ基またはアルキルチオ基で表される基であるものが好ましく、特に、 X^1 、 X^2 および X^3 のうちの少なくとも1つが3位に置換した $-N(R^1)COR^2$ であるものが好ましい。

- 25 前記一般式(I)で表される本発明の化合物において、不斉炭素が存在する場合には、そのラセミ体、ジアステレオ異性体および個々の光学活性体のいずれも本発明に包含されるものであり、また幾何異性体が存在する場合には(E)体、(Z)体およびその混合物のいずれも本発明に包含されるものである。

前記一般式(I)で表される本発明の化合物の塩としては、薬理学的に許容される塩であれば特に制限されず、例えば、無機塩基との塩、有機塩基との塩、有

- 機酸との塩、無機酸との塩およびアミノ酸との塩などが挙げられる。無機塩基との塩の例としては、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩などのアルカリ金属塩およびアンモニウム塩などが挙げられる。有機塩基との塩の例としては、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、エタノールアミン塩、シクロヘキシルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩などが挙げられる。有機酸との塩の例としては、ギ酸塩、酢酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩、メタンスルホン酸塩などが挙げられる。無機酸との塩の例としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、硝酸塩などが挙げられる。また、アミノ酸との塩の例としては、グリシン塩、アラニン塩、アルギニン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩などが挙げられる。
- 10 前記一般式 (I) で表される本発明の化合物は、以下の製造法 A により製造することができる。

製造法 A :



- 15 [式中、 $X^1 \sim X^5$ およびHetについては、前記一般式 (I) 中で定義した通りである。また、 R^a は炭素数1～15のアルキル基、Halはハロゲン原子を表す。]

(工程1)

- 一般式1で表されるフェニル酢酸誘導体に、適当な中性溶媒（例えばテトラヒドロフラン）中で、低温下、リチウムジイソプロピルアミドなどの塩基を作用させエノラートアニオンを発生させた後、一般式2で表されるハライドを作用させて、対応する一般式3の化合物を製造することができる。

(工程2)

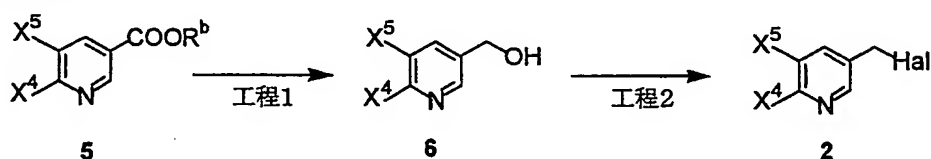
- 一般式3で表されるアルキルエステル誘導体を、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリ水溶液を用いて、アルカリ条件下で加水

分解反応を行うことにより、一般式 4 で表される化合物を製造することができる。反応溶媒としては、水と混和しうる有機溶媒であれば特に限定されないが、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、ジメトキシエタンなどが好ましい。反応温度は特に限定されず、通常、0～100℃で行

5 われ、反応時間は30分～6時間が好ましい。

前記工程 1 で用いられる一般式 2 で表される化合物は、例えばピコリルハライドの場合、以下に示す製造方法 B によって合成することができる。

製造法 B :



10 [式中、X⁴、X⁵およびHalは、前述の定義の通りである。また、R^bは炭素数1～15のアルキル基を表す。]

(工程 1)

一般式 5 で表されるニコチン酸エチルエステル誘導体に、適当な中性溶媒（例えばテトラヒドロフラン）中で、水素化リチウムアルミニウムなどの還元剤を作用させることにより、対応する一般式 6 の化合物を製造することができる。

15 (工程 2)

一般式 6 で表される化合物における水酸基は、この分野でよく知られ認められた方法で塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子へと変換することができる。例えば、一般式 6 の化合物をジクロロメタン中で、トリフェニルホスフィンと四臭化炭素を作用させることにより臭化物へと変換することができる。反応溶媒としては反応を著しく阻害する溶媒でなければ特に限定されないが、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタンなどが好ましい。

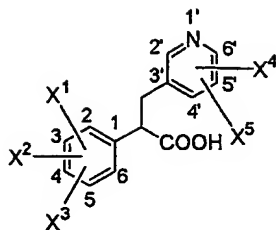
前述の製法により製造される本発明の化合物は、遊離化合物、その塩、その各種溶媒和物（例えば、水和物、エタノール和物等）、または結晶多形の物質として単離精製される。本発明の化合物が塩である場合、薬理学的に許容される塩は、常法の造塩反応により製造することができる。単離精製は抽出分別、結晶

化、各種分画クロマトグラフィーなどの化学操作を適用して行われる。また光学異性体は不斉合成や適当な原料化合物を選択することにより、またはラセミ化合物の光学分割により立体化学的に純粋な異性体として得ることができる。

5 本発明の一般式（I）で表される化合物における各置換基の例を表1～表4に示すと共に、表1～表4に示す化合物とは別のタイプの化合物の例を表4のあとに構造式で示す。

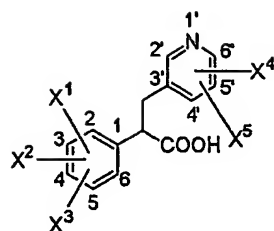
以下余白

表 1



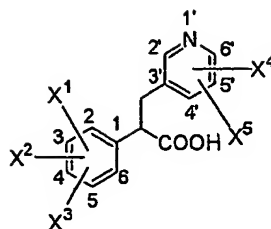
化合物No.	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	X ⁵
1	 (3位)	MeO— (4位)	H	 (6'位)	H
2	 (3位)	MeO— (4位)	H	 (6'位)	H
3	 (3位)	MeO— (4位)	H	 (6'位)	H
4	 (3位)	MeO— (4位)	H	 (6'位)	H
5	 (3位)	MeO— (4位)	H	 (6'位)	H
6	 (3位)	EtO— (4位)	H	 (6'位)	H
7	 (3位)	EtO— (4位)	H	 (6'位)	H

表 2



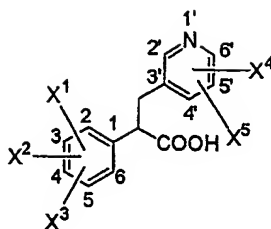
化合物No.	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	X ⁵
8	 (3 位)	EtO— (4 位)	H	 (6' 位)	H
9	 (3 位)	EtO— (4 位)	H	 (6' 位)	H
10	 (3 位)	EtO— (4 位)	H	 (6' 位)	H
11	 (3 位)	H	H	 (6' 位)	H
12	 (3 位)	H	H	 (6' 位)	H
13	 (3 位)	Me—CH ₂ —O— (4 位)	H	 (6' 位)	H
14	 (3 位)	Me—CH ₂ —O— (4 位)	H	 (6' 位)	H

表 3

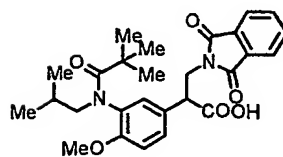
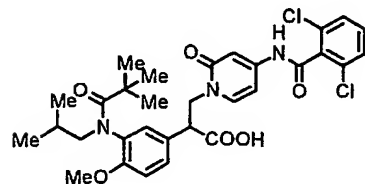
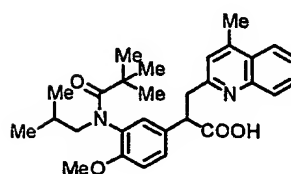
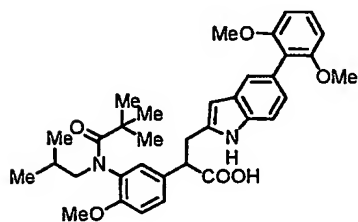
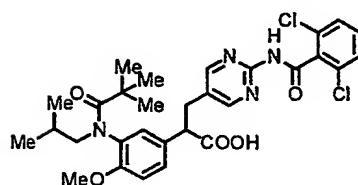
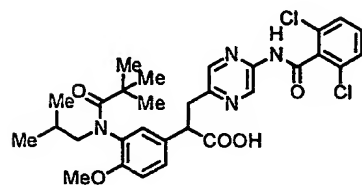
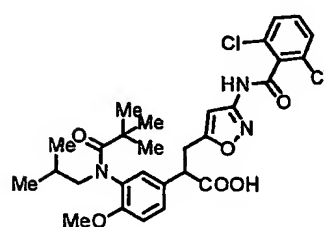
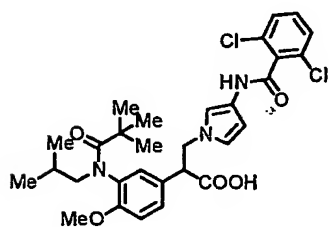
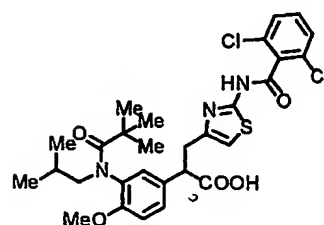
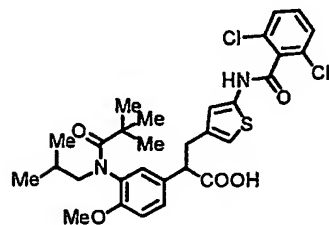
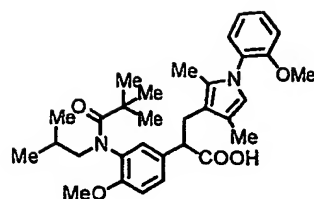
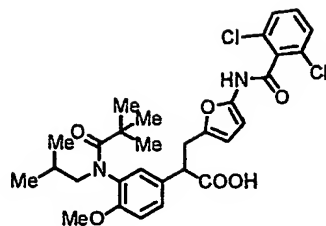


化合物No.	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	X ⁵
15	 (3 位)	 (4 位)	H	 (6' 位)	H
16	 (3 位)	 (4 位)	H	 (6' 位)	H
17	 (3 位)	Et— (4 位)	H	 (6' 位)	H
18	 (3 位)	Et— (4 位)	H	 (6' 位)	H
19	 (3 位)	F ₃ C— (5 位)	H	 (6' 位)	H
20	 (3 位)	MeO— (4 位)	H	 (6' 位)	H
21	 (3 位)	MeO— (4 位)	H	 (6' 位)	H

表 4



化合物No.	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	X ⁵
22	 (3 位)	MeO— (4 位)	H	 (6' 位)	H
23	 (3 位)	MeO— (4 位)	H	 (6' 位)	H
24	MeO— (2 位)	MeO— (5 位)	H	 (6' 位)	H
25	 (3 位)	Me—CH ₂ —O— (4 位)	H	 (6' 位)	H
26	 (3 位)	Me—CH ₂ —O— (4 位)	H	 (6' 位)	H



なお、Meはメチル基、Etはエチル基を示す。

本発明の2-フェニル-3-ヘテロアリールプロピオン酸誘導体またはその塩は、優れたVLA-4および/またはLPAM-1アンタゴニスト作用を示し、白血球の接着および浸潤により惹起される疾患、またはVLA-4および/またはLPAM-1依存性接着過程がある役割を果たす疾患の治療または予防用医薬として有用である。その様な疾患としては、リウマチ性関節炎、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、シェーグレン症候群などの自己免疫疾患、およびそれらに伴う各種臓器炎症、喘息、アトピー性皮膚炎、鼻閉、鼻炎などのアレルギー性疾患、クローン病などを含む炎症性腸疾患、腎炎、肝炎、中枢神経系の炎症性疾患、心臓血管性疾患、動脈硬化症、糖尿病、種々の悪性腫瘍、移植臓器の損傷予防、腫瘍増殖または転移阻止などが挙げられる。

本発明の化合物は、全身的または局所的に、経口、静脈内注射、皮下注射、直腸内投与などの方法で投与されるが、中でも経口投与が望ましい。また剤形は投与経路に応じて便宜選択することができ、例えば、錠剤、トローチ剤、舌下錠、糖衣錠、カプセル剤、丸剤、散剤、顆粒剤、液剤、乳剤、シロップ剤、吸入剤、点眼剤、点鼻剤、注射剤、座剤などがあげられる。またこれらの製剤は、賦形剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、安定化剤、溶解補助剤などを配合し製造することができる。

本発明の化合物の投与量は、投与対象、投与ルート、症状などの条件によって適宜決定すればよく、例えば、成人の患者に対して経口投与する場合、有効成分である本化合物を通常1回量として、約0.1~100mg/kg、好ましくは1~30mg/kgの範囲であればよく、1日1~3回投与するのが好ましい。

実施例

以下、実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

なお、以下の実施例において測定した¹H-NMRスペクトルは、テトラメチルシラン(TMS)を内部標準とし、JNM-EX270型スペクトルメーター(270MHz、日本電子(株)製)で測定し、 δ 値はppmで示した。結合定

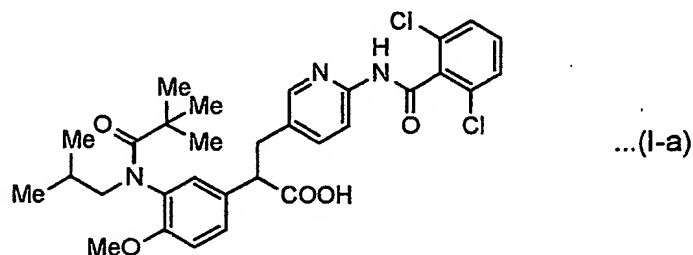
数 (J) はHzで示し、解裂様式は、s = singlet、d = doublet、t = triplet、q = quartet、m = multiplet、br = broadと略した。低分解能質量スペクトル (FABMS) 測定には日本電子 (株) 製JMS-HX-110A型を使用した。

- 5 また、以下の一般式および表において、Meはメチル基、Etはエチル基を表す。

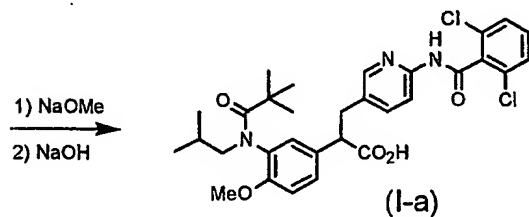
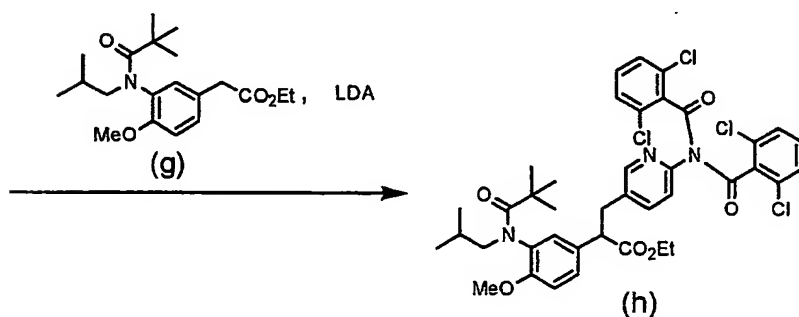
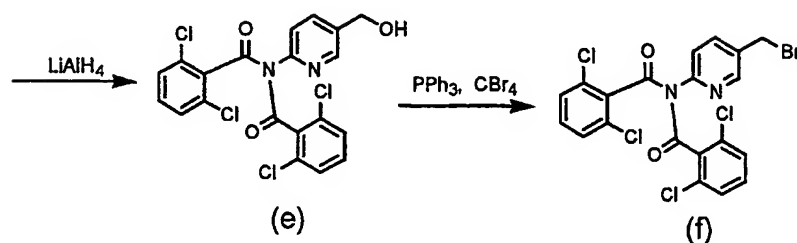
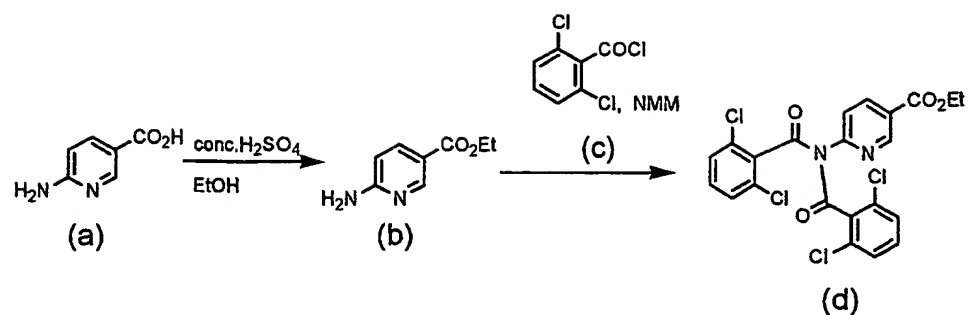
実施例 1

- 3-[2-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)ピリド-5-イル]-2-{3-[(2,2-ジメチルプロピオニル)イソブチルアミノ]-4-メトキシフェニル}プロピオン酸の製造
- 10

下記の構造の化合物 (I-a)



を、以下に示す反応式に従って製造した。



(式中、NMMはN-メチルモルホリン、LDAはリチウムジイソプロピルアミドを示す。)

6-アミノニコチン酸 (a) 11.5 g (83 mmol) をエタノール 85 mL に溶解し、濃硫酸 2.5 mL を加え 24 時間加熱還流した。溶媒を真空で除去し、氷水 150 mL に注ぎ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、真空で溶媒を蒸発し、6-アミノニ

コチン酸エチルエステル (b) 10.0 g (収率 73%) を白色固体として得た。

ジクロロメタン 150 mL 中に 6-アミノニコチン酸エチルエステル (b) 10.0 g (60 mmol) を溶解し、N-メチルモルホリン 9.2 mL (84 mmol) を加えた。0°C で 2, 6-ジクロロベンゾイルクロリド (c) 9.5 mL (66 mmol) を加え、室温で 24 時間攪拌した。さらに N-メチルモルホリン 9.2 mL (84 mmol) と 2, 6-ジクロロベンゾイルクロリド (c) 9.5 mL (66 mmol) を加え 4 日間攪拌した。水を加え、溶媒を真空で除去した。水を加え酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。真空中で溶媒を蒸発し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール (容量比) = 400 : 1 ~ 200 : 1) で精製することにより、N, N-ビス (2, 6-ジクロロベンゾイル) - 6-アミノニコチン酸エチルエステル (d) 14.0 g (収率 45%) を得た。

テトラヒドロフラン 200 mL 中に、N, N-ビス (2, 6-ジクロロベンゾイル) - 6-アミノニコチン酸エチルエステル (d) 14.0 g (27 mmol) を溶解した。0°C で水素化リチウムアルミニウム 21 g (55 mmol) のテトラヒドロフラン 200 mL 溶液を滴下し 2.5 時間攪拌した。酢酸エチル 15 mL、塩化アンモニウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで抽出し、食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、真空中で溶媒を蒸発し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール (容量比) = 25 : 1) で精製することにより、2, 6-ジクロロ-N- (2, 6-ジクロロベンゾイル) -N- (5-ヒドロキシメチルピリジン-2-イル) ベンズアミド (e) 3.4 g (収率 27%) を得た。

ジクロロメタン 40 mL 中に 2, 6-ジクロロ-N- (2, 6-ジクロロベンゾイル) -N- (5-ヒドロキシメチルピリジン-2-イル) ベンズアミド (e) 855 mg (1.8 mmol) を溶解し、四臭化炭素 905 mg (2.7 mmol) とトリフェニルホスフィン 573 mg (2.2 mmol) を加え 2.5 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で処理した。クロロホルムで抽

出し、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥、真空で溶媒を蒸発し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル（容量比）＝3：1～2：1）で精製することにより、2，6-ジクロロ-N-（5-プロモメチルピリジン-2-イル）-N-（2，6-ジクロロベンゾイル）ベンズアミド（f）収量631mg（収率65％）を得た。

4-ヒドロキシ-3-ニトロフェニル酢酸25.0g（127mmol）をエタノール600mLに溶解し、濃硫酸3.2mLを加え6時間加熱還流した。反応後真空で溶媒を除去し、残渣を酢酸エチルで溶解した。水、炭酸水素ナトリウム水溶液、食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去することにより4-ヒドロキシ-3-ニトロフェニル酢酸エチルエステル28.3g（収率99％）を黄色の固体として得た。

4-ヒドロキシ-3-ニトロフェニル酢酸エチルエステル28.2g（125mmol）をアセトン700mLに溶解し、炭酸カリウム86.5g（626mmol）の存在下ヨウ化メチル23.4mL（376mmol）を加え3時間加熱還流した。固形物をろ過した後真空で溶媒を除去し、残渣を酢酸エチルで溶解した。食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。真空で溶媒を除去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル（容量比）＝3：1）で精製することにより、4-メトキシ-3-ニトロフェニル酢酸エチルエステル29.6g（収率99％）を得た。

4-メトキシ-3-ニトロフェニル酢酸エチルエステル13.5g（56mmol）とイソブチルアルデヒド6.1mL（67mmol）と10重量%パラジウム炭素1.3gをメタノール280mLに溶解し、水素雰囲気下（0.29MPa）14時間攪拌した。セライトでパラジウム炭素をろ過した後、真空で溶媒を除去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル（容量比）＝6：1）で精製することにより、3-イソブチルアミノ-4-メトキシフェニル酢酸エチルエステル14.8g（収率100％）を黄色シロップとして得た。

3-イソブチルアミノ-4-メトキシフェニル酢酸エチルエステル31.2g

(117 mmol) をジクロロメタン 600 mL に溶解し、0℃でピバロイルクロリド 15.9 mL (129 mmol) を加えた。さらにトリエチルアミン 36.1 mL (259 mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。炭酸水素ナトリウム水溶液で処理した。クロロホルムで抽出し、食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。真空で溶媒を除去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル (容量比) = 3 : 1) で精製することにより、3-[(2, 2-ジメチルプロピオニル) イソブチルアミノ]-4-メトキシフェニル酢酸エチルエステル (g) 36.2 g (収率 89%) を白色固体として得た。

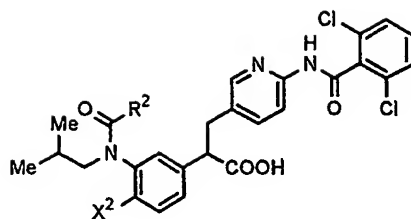
3-[(2, 2-ジメチルプロピオニル) イソブチルアミノ]-4-メトキシフェニル酢酸エチルエステル (g) 150 mg (0.43 mmol) をテトラヒドロフラン 5 mL に溶解し、-78℃で 2 mol/L のリチウムジイソプロピルアミドのヘプタン、テトラヒドロフラン、エチルベンゼン溶液 0.26 mL (0.52 mmol) を滴下した。30分間攪拌した後、2, 6-ジクロロ-N-(5-ブロモメチルピリジン-2-イル)-N-(2, 6-ジクロロベンゾイル) ベンズアミド (f) 277 mg (0.52 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 5 mL を滴下した。室温に昇温して、さらに1時間攪拌した。1 mol/L 塩酸で処理した。酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。真空で溶媒を蒸発し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル (容量比) = 2 : 1) で精製することにより、3-{6-[ビス(2, 6-ジクロロベンゾイル) アミノ]ピリジン-3-イル}-2-{3-[(2, 2-ジメチルプロピオニル) イソブチルアミノ]-4-メトキシフェニル}プロピオン酸エチルエステル (h) 収量 245 mg (収率 71%) を得た。

3-{6-[ビス(2, 6-ジクロロベンゾイル) アミノ]ピリジン-3-イル}-2-{3-[(2, 2-ジメチルプロピオニル) イソブチルアミノ]-4-メトキシフェニル}プロピオン酸エチルエステル (h) 240 mg (0.3 mmol) をメタノール 5 mL とテトラヒドロフラン 5 mL の混合溶媒に溶解し、ナトリウムメトキシド 49 mg (0.91 mmol) を加え、17時間加熱還流した。真空で溶媒を除去した後、1 mol/L 塩酸で処理した。酢酸エチルで抽

- 出し、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、真空中で溶媒を除去した。残渣をメタノール5 mLとテトラヒドロフラン5 mLの混合溶媒に溶解し、2 mol/Lの水酸化ナトリウム水溶液0.45 mL (0.9 mmol)を加え16時間攪拌した。1 mol/L塩酸で処理した。真空中で溶媒を蒸発し、残渣に水を加え沈殿をろ過した。沈殿をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール（容量比）＝20：1～10：1）で精製することにより、3-[6-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)ピリジン-3-イル]-2-{3-[(2,2-ジメチルプロピオニル)イソブチルアミノ]-4-メトキシフェニル}プロピオン酸（I-a）収量50 mg（収率28%）を得た。
- 10 物性値を以下の表5に示す。
- 実施例1と同様にして、以下の表5、表6および表7に示す実施例2～10の化合物を製造した。物性値を以下の表5、表6および表7に示す。

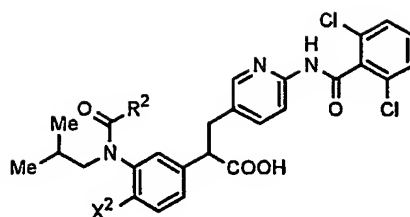
以下余白

表5



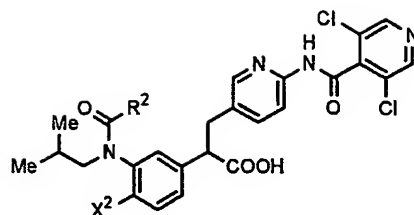
実施例	R ²	X ²	NMR, MS
1		—OMe	¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ: 0.78-0.95(15H, m), 1.50-1.75(1H, m), 2.57-2.67(1H, m), 3.00-3.20(1H, m), 3.25-3.30(1H, m), 3.84(3H, s), 3.92-4.05(2H, m), 7.00-7.20(2H, m), 7.35-7.48(1H, m), 7.53-7.61(3H, m), 7.70-7.80(1H, m), 8.05-8.20(2H, m), 11.23(1H, brs). FABMS: 600 (M+H) ⁺ .
2		—OMe	¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ: 0.73-0.91(12H, m), 1.44-1.58(1H, m), 1.97-2.22(1H, m), 2.84-3.05(2H, m), 3.21-3.29(1H, m), 3.58-3.69(1H, m), 3.77(3H, s), 3.91(1H, m), 7.03-7.11(2H, m), 7.32(1H, t, J = 10.4 Hz), 7.42-7.54(3H, m), 7.61(1H, t, J = 8.7 Hz), 8.01-8.07(2H, m), 11.15&11.16(1H, s), 12.48(1H, brs). FABMS: 586 (M+H) ⁺ .
3		—OMe	¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ: 0.56-0.65(3H, m), 0.72-0.86(9H, m), 1.06-1.56(6H, m), 1.68-1.91(1H, m), 2.81-3.05(2H, m), 3.22(1H, m), 3.75(3H, s), 3.82-3.92(1H, m), 7.00(1H, d, J = 18.5 Hz), 7.09(1H, d, J = 8.9 Hz), 7.33(1H, t, J = 6.8 Hz), 7.42-7.66(4H, m), 8.00-8.08(2H, m), 11.17&11.18(1H, s), 12.47(1H, brs). FABMS: 614 (M+H) ⁺ .
4		—OMe	¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ: 0.79(3H, d, J = 5.3 Hz), 0.85(3H, s), 1.47-1.58(1H, m), 2.89-3.05(2H, m), 3.20-3.26(1H, m), 3.42-3.47(1H, m), 3.71(3H, s), 3.81-3.85(1H, m), 4.91-5.11(2H, m), 6.99-7.04(2H, m), 7.11-7.30(5H, m), 7.39(1H, m), 7.42-7.56(3H, m), 7.64(1H, d, J = 6.9 Hz), 8.02-8.13(2H, m), 11.16(1H, s), 12.27-12.58(1H, m). FABMS: 650 (M+H) ⁺ .



表 6



実施例	R ²	X ²	NMR, MS
5		—OEt	¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ: 0.71-0.89(12H, m), 1.26(3H, t, J = 6.8 Hz), 1.40-1.65(1H, m), 1.98-2.25(1H, m), 3.02-3.05(2H, m), 3.06-3.32(1H, m), 3.47-3.60(1H, m), 3.92(1H, m), 4.03(2H, q, J = 6.9 Hz), 7.06(2H, d, J = 8.9 Hz), 7.28(1H, brs), 7.46-7.62(4H, m), 8.00-8.05(2H, m), 11.15(1H, s). FABMS: 600 (M+H) ⁺ .
6		—OEt	¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ: 0.72-0.89(15H, m), 1.27(3H, t, J = 6.3 Hz), 1.40-1.70(1H, m), 2.63-2.68(1H, m), 3.00(1H, m), 3.23(1H, m), 3.78-4.06(4H, m), 7.01(2H, d, J = 8.3 Hz), 7.31(1H, m), 7.42-7.53(3H, m), 7.64(1H, m), 7.99-8.10(2H, m), 11.15(1H, s), 12.46(1H, brs). FABMS: 614 (M+H) ⁺ .
7		—OEt	¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ: 0.55-0.67(6H, m), 0.71-0.85(6H, m), 1.17-1.19(2H, m), 1.27(3H, t, J = 6.8 Hz), 1.35-1.43(2H, m), 1.70-1.91(1H, m), 2.95-3.05(2H, m), 3.21(1H, m), 3.66-3.69(1H, m), 3.88-4.05(4H, m), 7.00(1H, d, J = 15.8 Hz), 7.06(1H, d, J = 8.6 Hz), 7.29(1H, m), 7.42-7.65(4H, m), 7.94-8.11(2H, m), 11.16(1H, s), 12.45(1H, brs). FABMS: 628 (M+H) ⁺ .
8		—OEt	¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ: 0.80(3H, s), 0.84(3H, s), 1.21(3H, s), 1.40-1.65(1H, m), 2.80-3.05(1H, m), 3.06-3.20(2H, m), 3.35-3.50(1H, m), 3.80-4.00(3H, m), 4.90-5.15(2H, m), 6.99-7.05(2H, m), 7.19-7.63(10H, m), 8.02-8.14(2H, m), 11.17(1H, s). FABMS: 664 (M+H) ⁺ .

表 7



実施例	R ²	X ²	NMR, MS
9		—OMe	¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ: 0.70-0.88(15H, m), 1.50-1.75(1H, m), 2.48-2.52(1H, m), 2.92-3.07(1H, m), 3.22-3.28(1H, m), 3.77(3H, s), 3.91-3.95(2H, m), 6.98-7.08(2H, m), 7.30-7.38(1H, m), 7.63-7.70(1H, m), 7.95-8.21(2H, m), 8.74(2H, s), 11.35(1H, brs), 12.44(1H, brs). FABMS: 601(M+H) ⁺ .
10		—OEt	¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ: 0.71-0.89(15H, m), 1.27(3H, t, J=6.6Hz), 1.35-1.60(1H, m), 2.56-2.76(1H, m), 2.98-3.06(1H, m), 3.21-3.23(1H, m), 3.77-4.06(4H, m), 7.00-7.07(2H, m), 7.27-7.34(1H, m), 7.65-7.68(1H, m), 7.97-8.12(2H, m), 8.74(2H, s), 11.35&11.38(1H, s), 12.47(1H, brs). FABMS: 615 (M+H) ⁺ .

5

試験例 1 VLA-4/VCAM-1 接着阻害試験

ヒトVCAM-1遺伝子をトランスフェクトしたチャイニーズハムスター卵巣細胞(CHO細胞)と、VLA-4を発現するヒト前骨髄球様細胞株HL-60細胞間の接着に対する本発明化合物の阻害活性を下記の方法を用いて評価した。

- 10 上記のVCAM-1発現CHO細胞を96穴培養プレートに1穴あたり7×10³個添加し、コンフレントな状態になるまで10重量%ウシ胎児血清(FCS)含Ham's F-12培地で3日間培養した。HL-60細胞を0.4重量%ウシ血清アルブミン(BSA)含ハanks液に再浮遊し、5μMの2', 7'-bis(carboxyethyl)-5(6)-carboxyfluorescein penta acetoxy methyl ester
- 15 (BCECF-AM)を添加してラベルした。FCS不含RPMI1640培地

で 4×10^6 個/mL に再浮遊した BCECF ラベル HL-60 細胞懸濁液 180 μ L に、種々の濃度の各試験物質の溶液を 20 μ L ずつ添加して 37°C で 15 分間前処置した。

- その後、前処置した HL-60 細胞を、VCAM-1 発現 CHO 細胞を培養した 96 穴プレートに 1 穴あたり 2×10^5 個重層して、37°C で 5 分間接着させた。その後プレートを 0.4 重量% BSA ハンクス液で満たし、プレートシーラーでカバーしてプレートを逆さにして、更に 45 分間培養した。洗浄後、1 重量% NP-40 含有 PBS を添加して細胞を破壊し、得られた上清の蛍光強度を cyto fluor 2300 蛍光測定システム（ミリポア製）で測定した。
- またブランクとして、1 重量% NP-40 含有 PBS の蛍光強度、更にスタンダードとして、蛍光標識 HL-60 浮遊液を 2×10^5 , 10^5 , 2×10^4 , 10^4 個/mL となるように 1 重量% NP-40 含有 PBS に添加、細胞破壊を行い、得られた上清の蛍光強度を測定した。

- 各試験物質について上述の測定を行い、スタンダードの測定から作成される検量線により、コントロールおよび試験物質添加による VCAM-1 発現 CHO 細胞に接着した細胞数を測定し、次式により細胞接着抑制率 (%) を算出した。

$$\text{細胞接着抑制率 (\%)} = 100 \times [1 - (\text{試験物質添加群の接着細胞数} / \text{コントロール群の接着細胞数})]$$

本試験により算出された各試験物質の 50% 阻害濃度を下記の表 8 に示す。

20

表 8

実施例	50%阻害濃度(nM)
1	3
2	12
3	33
5	48
6	13
7	7.3
9	2.8
10	1.2

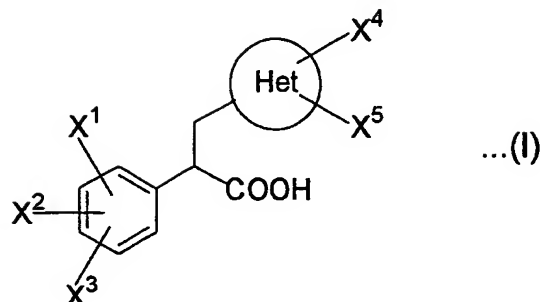
実施例 1、9 および 10 について、LPAM-1/VCAM-1 の接着阻害試験を行ったところ、接着阻害作用が確認された。

産業上の利用可能性

- 本発明によれば、VLA-4 および/または LPAM-1 を介する疾患の治療
- 5 および予防に有効で、経口吸収性および生体内での動態に優れた VLA-4 および/または LPAM-1 アンタゴニスト作用を示す新規な 2-フェニル-3-ヘテロアリールプロピオン酸誘導体またはその塩を提供することができる。また、本発明によれば、白血球の接着および浸潤により惹起される疾患または VLA-4 および/または LPAM-1 依存性接着過程がある役割を果たす疾患などの V
- 10 LA-4 および/または LPAM-1 を介する疾患の治療または予防用医薬として有用な、VLA-4 および/または LPAM-1 アンタゴニストおよび医薬を提供することができる。

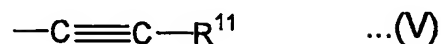
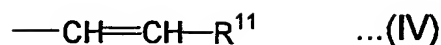
請求の範囲

1. 一般式 (I)

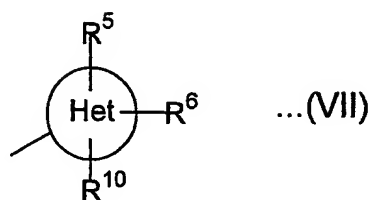
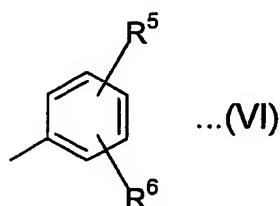


- 5 [式中、Hetは芳香族ヘテロ環を示し、 $X^1 \sim X^5$ は、それぞれ独立して水素原子、有機基を有しない置換基、ベンゼン環または芳香族ヘテロ環に直接に結合するか、あるいは酸素原子、硫黄原子、オキシカルボニル基、カルボニル基、カルボニルオキシ基、スルホニル基またはスルフィニル基を介して結合する炭化水素基若しくはヘテロアリール基、 $-NR^1R^2$ 、 $-N(R^1)COR^2$ 、 $-N(R^1)SO_2R^2$ 、 $-N(R^1)CONR^2R^3$ 、 $-OCONR^1R^2$ または $-CONR^1R^2$ (R^1 、 R^2 および R^3 は、それぞれ独立して、水素原子または末端に結合手をもつ酸素原子を有していてもよい炭化水素基若しくはヘテロアリール基を示し、 R^1 と R^2 、 R^2 と R^3 はたがいに結合して、ヘテロ原子、二重結合または置換基を有していてもよい環を形成することができる。)を示す。 X^1 、 X^2 および X^3 のうちの2つが
- 15 隣接する炭素原子に結合している場合は、その2つがたがいに結合してベンゼン環またはメチレンジオキシ基を形成していてもよい。]
- で表されることを特徴とする2-フェニル-3-ヘテロアリールプロピオン酸誘導体またはその塩。

- 20 2. 一般式 (I) において、 X^4 および X^5 のうちの少なくとも一方が、一般式 (II) ~ (V)



- 5 [式中、 R^4 は水素原子または炭素数1～15のアルキル基を示し、 R^{11} は一般式 (VI) または一般式 (VII)



- (ただし、 R^5 および R^6 は、それぞれ独立して水素原子、有機基を有しない置換基、ベンゼン環または芳香族ヘテロ環に直接に結合するか、あるいは酸素原子、硫黄原子、オキシカルボニル基、カルボニル基、カルボニルオキシ基、スルホニル基またはスルフィニル基を介して結合する炭化水素基若しくはヘテロアリール基、 $\text{---NR}^7\text{R}^8$ 、 $\text{---N(R}^7\text{)COR}^8$ 、 $\text{---N(R}^7\text{)SO}_2\text{R}^8$ 、 $\text{---N(R}^7\text{)CONR}^8\text{R}^9$ または $\text{---CONR}^7\text{R}^8$ (R^7 、 R^8 および R^9 は、それぞれ独立して、水素原子または末端に結合手をもつ酸素原子を有していてもよい炭化水素基若しくはヘテロアリール基を示し、 R^7 と R^8 、 R^8 と R^9 はたがいに結合して、ヘテロ原子、二重結合または置換基を有していてもよい環を形成することができる。)を示し、Hetは芳香族ヘテロ環、 R^{10} は水素原子または炭素数1～15のアルキル基である。)で表される基を示す。]

- のいずれかで表される基である請求項1に記載の2-フェニル-3-ヘテロアリールプロピオン酸誘導体またはその塩。

3. 一般式 (I) において、 X^1 、 X^2 および X^3 のうちの少なくとも1つが、 $\text{---NR}^1\text{R}^2$ 、 $\text{---N(R}^1\text{)COR}^2$ 、 $\text{---N(R}^1\text{)SO}_2\text{R}^2$ 、 $\text{---N(R}^1\text{)CONR}^2\text{R}^3$ 、ア

ルキル基、アルコキシ基、アリール基、ヘテロアリール基、アルコキシカルボニル基、ハロゲン原子、シアノ基またはアルキルチオ基で表される基である請求項 1 または 2 に記載の 2-フェニル-3-ヘテロアリールプロピオン酸誘導体またはその塩。

5

4. X^1 、 X^2 および X^3 のうちの少なくとも 1 つが 3 位に置換した $-N(R^1)COR^2$ である請求項 3 に記載の 2-フェニル-3-ヘテロアリールプロピオン酸誘導体またはその塩。

10 5. 請求項 1 ないし 4 のいずれか 1 項に記載の 2-フェニル-3-ヘテロアリールプロピオン酸誘導体またはその塩を有効成分として含有することを特徴とする医薬。

15 6. 請求項 1 ないし 4 のいずれか 1 項に記載の 2-フェニル-3-ヘテロアリールプロピオン酸誘導体またはその塩を有効成分として含有することを特徴とする細胞接着過程が病態に関与する炎症性疾患の治療薬または予防薬。

20 7. 請求項 1 ないし 4 のいずれか 1 項に記載の 2-フェニル-3-ヘテロアリールプロピオン酸誘導体またはその塩を有効成分として含有することを特徴とする $\alpha 4$ インテグリンに起因する細胞接着過程が病態に関与する炎症性疾患の治療薬または予防薬。

25 8. 請求項 1 ないし 4 のいずれか 1 項に記載の 2-フェニル-3-ヘテロアリールプロピオン酸誘導体またはその塩を有効成分として含有する医薬を投与することを特徴とする細胞接着過程が病態に関与する炎症性疾患の治療または予防方法。

9. 請求項 1 ないし 4 のいずれか 1 項に記載の 2-フェニル-3-ヘテロアリー

ルプロピオン酸誘導体またはその塩を有効成分として含有する医薬を投与することを特徴とする $\alpha 4$ インテグリンに起因する細胞接着過程が病態に関与する炎症性疾患の治療または予防方法。

- 5 10. 請求項1ないし4のいずれか1項に記載の2-フェニル-3-ヘテロアリールプロピオン酸誘導体またはその塩を有効成分として含有することを特徴とする細胞接着阻害剤。

11. 請求項1ないし4のいずれか1項に記載の2-フェニル-3-ヘテロアリールプロピオン酸誘導体またはその塩を有効成分として含有することを特徴とする $\alpha 4$ インテグリン阻害剤。
- 10

12. 請求項1ないし4のいずれか1項に記載の2-フェニル-3-ヘテロアリールプロピオン酸誘導体またはその塩を有効成分として含有することを特徴とするVLA-4アンタゴニスト。
- 15

13. 請求項1ないし4のいずれか1項に記載の2-フェニル-3-ヘテロアリールプロピオン酸誘導体またはその塩を有効成分として含有することを特徴とするLPAM-1アンタゴニスト。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/08921

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D213/75, 213/81, 213/55, A61K31/44, 31/4409, A61P29/00, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D213/75, 213/81, 213/55, A61K31/44, 31/4409, A61P29/00, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

REGISTRY (STN), CAPLUS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	EP 293220 A1 (ORTHO PHARMACEUTICAL CORP.), 30 November, 1988 (30.11.88), All references; particularly, refer to pages 15 to 16 in the description, compounds on tables 1 to 2; refer to page 33 in the description, compounds on table 12	1, 5-7, 10-13 2-4
X A	GB 1097596 A (SMITHKLINE & FRENCH LABORATORIES), 03 January, 1968 (03.01.68), All references (Family: none)	1, 5-7, 10-13 2-4
A	WO 98/08840 A1 (MERCK & CO. INC.), 05 March, 1998 (05.03.98), & JP 2002-511052 A & EP 934305 A	1-7, 10-13

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
02 December, 2002 (02.12.02)Date of mailing of the international search report
17 December, 2002 (17.12.02)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/08921

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 99/64390 A1 (CELLTECH THERAPEUTICS LTD.), 16 December, 1999 (16.12.99), & JP 2002-517480 A & EP 1082294 A1	1-7, 10-13
A	WO 99/62901 A1 (CELLTECH THERAPEUTICS LTD.), 09 December, 1999 (09.12.99), & JP 2002-517391 A & EP 1084119 A1	1-7, 10-13
A	WO 99/06433 A1 (ATHENA NEUROSCIENCES INC.) 11 February, 1999 (11.02.99), & JP 2001-512136 A & EP 1001973 A1	1-7, 10-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/08921

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

- 1.
- ☒
- Claims Nos.: 8 and 9

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

The claims fall under the category of methods for treatment of the human body by therapy, that category being provided for in Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT as a subject (continued to extra sheet)

- 2.
- ☐
- Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

- 3.
- ☐
- Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/08921


Continuation of Box No.I-1 of continuation of first sheet(1)

matter for international applications which requires no international search.

<With Respect to Subject Matter for Search>

The general formula representing the compounds of claim 1 is mostly expressed by variable groups and includes an exceedingly large number of compounds. However, the compounds which are supported by the description in the meaning of Article 6 of the PCT and are disclosed in the meaning of Article 5 of the PCT are limited to a specific part of the compounds disclosed in the claim.

Consequently, a complete search was made through prior art documents with respect to the part disclosed, i.e., the compounds of claim 1 in which groups X4 and X5 are in the ranges specified in claim 2. With respect to the other ranges, a search was made through prior art documents only for ones especially relevant in application/property.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ⁷ C07D213/75, 213/81, 213/55, A61K31/44, 31/4409, A61P29/00, 43/00		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ⁷ C07D213/75, 213/81, 213/55, A61K31/44, 31/4409, A61P29/00, 43/00		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) REGISTRY (STN), CAPLUS (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X, A	EP 293220 A1 (ORTHO PHARMACEUTICAL CORPORATION) 1988. 11. 30 全文献、特に、明細書第 15-16 頁 Table 1-2 の化合物、明細書第 33 頁の Table 12 の化合物などを参照。 &JP 1-52758 A &US 5051518 A	1, 5-7, 10-13 2-4
X, A	GB 1097596 A (SMITHKLINE & FRENCH LABORATORIES) 1968. 01. 03 全文献を参照。 (ファミリーなし)	1, 5-7, 10-13 2-4
<input checked="" type="checkbox"/> C 欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の 1 以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 02. 12. 02	国際調査報告の発送日 17.12.02	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号	特許庁審査官 (権限のある職員) 齋藤 恵 電話番号 03-3581-1101 内線 3490	4 P 9164 

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 98/08840 A1 (MERCK & CO INC) 1998. 03. 05 &JP 2002-511052 A &EP 934305 A	1-7, 10-13
A	WO 99/64390 A1 (CELLTECH THERAPEUTICS LTD) 1999. 12. 16 &JP 2002-517480 A &EP 1082294 A1	1-7, 10-13
A	WO 99/62901 A1 (CELLTECH THERAPEUTICS LTD) 1999. 12. 09 &JP 2002-517391 A &EP 1084119 A1	1-7, 10-13
A	WO 99/06433 A1 (ATHENA NEUROSCIENCES INC) 1999. 02. 11 &JP 2001-512136 A &EP 1001973 A1	1-7, 10-13

第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項(PCT第17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 8, 9 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
国際調査をすることを要しない国際出願の対象としてPCT第17条(2)(a)(i)およびPCT規則39.1(iv)に規定された治療による人体の処置方法に該当する。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

<調査の対象について>

請求の範囲1に記載された化合物の一般式は、大部分が可変の基で表現され、非常に多数の化合物を含むものである。しかしながら、PCT第6条の意味において明細書に裏付けられ、また、PCT第5条の意味において開示されているのは、請求の範囲に記載された化合物の特定の部分に限られている。

したがって、先行技術文献調査は、開示されている部分、すなわち、請求の範囲1に記載化合物の発明については、請求の範囲2に記載されたように、基X4、X5が特定された範囲について、完全な調査を行った。その他の範囲については、用途・性質の上で特に関連するものに限定して先行技術文献の調査を行っている。